



Artigo original

Uso do ácido tranexâmico no controle do sangramento em cirurgias de escoliose toracolombar com instrumentação posterior[☆]



Vinícius Magno da Rocha*, Alderico Girão Campos de Barros, Cleiton Dias Naves, Nayara Lopes Gomes, Julie Calixto Lobo, Luís Cláudio Villela Schettino e Luís Eduardo Carelli Teixeira da Silva

Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 31 de julho de 2013

Aceito em 19 de maio de 2014

On-line em 3 de março de 2015

Palavras-chave:

Ácido tranexâmico

Escoliose/cirurgia

Tempo de sangramento

Transfusão de sangue

RESUMO

Objetivo: A cirurgia de escoliose envolve elevada perda sanguínea e necessita frequentemente de hemotransfusão. O custo e os riscos envolvidos no uso do sangue alógeno têm motivado pesquisas de métodos capazes de reduzir o sangramento operatório nos pacientes. Um desses métodos é o uso de drogas antifibrinolíticas, entre as quais está o ácido tranexâmico (ATX). O objetivo deste estudo foi verificar o uso dessa droga no controle do sangramento em cirurgias de escoliose idiopática.

Métodos: Estudo retrospectivo no qual foram analisados os prontuários de 40 pacientes submetidos à artrodese toracolombar por via posterior. Desses, apenas 21 usaram o ATX e foram relacionados no grupo teste. Os demais foram relacionados no grupo controle. Foram comparadas as médias de sangramento per e pós-operatório e a necessidade de hemotransfusão entre os dois grupos.

Resultados: O grupo que usou o ATX teve sangramento peroperatório significativamente menor do que o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos para o sangramento pós-operatório e a necessidade de hemotransfusão.

Conclusões: O ATX foi eficaz na redução do sangramento peroperatório, conforme demonstrado em outros estudos. A correlação entre o seu uso e a redução da necessidade de hemotransfusão é multifatorial e não pôde ser estabelecida neste trabalho. Acreditamos que o ácido tranexâmico possa ser um recurso útil e merece maior atenção em séries prospectivas, duplo-cegas, randomizadas, com o devido controle das variáveis que interferem diretamente na perda sanguínea.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

[☆] Trabalho desenvolvido no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (Into), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: viniciusmagnodarocho@gmail.com, vinimedrj@yahoo.com.br (V.M. da Rocha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbo.2014.05.007>

0102-3616/© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Use of tranexamic acid for controlling bleeding in thoracolumbar scoliosis surgery with posterior instrumentation

A B S T R A C T

Keywords:

Tranexamic acid
Scoliosis/surgery
Duration of bleeding
Blood transfusion

Objective: Scoliosis surgery involves major blood loss and frequently requires blood transfusion. The cost and risks involved in using allogeneic blood have motivated investigation of methods capable of reducing patients' bleeding during operations. One of these methods is to use antifibrinolytic drugs, and tranexamic acid is among these. The aim of this study was to assess the use of this drug for controlling bleeding in surgery to treat idiopathic scoliosis. **Methods:** This was a retrospective study in which the medical files of 40 patients who underwent thoracolumbar arthrodesis by means of a posterior route were analyzed. Of these cases, 21 used tranexamic acid and were placed in the test group. The others were placed in the control group. The mean volumes of bleeding during and after the operation and the need for blood transfusion were compared between the two groups.

Results: The group that used tranexamic acid had significantly less bleeding during the operation than the control group. There was no significant difference between the groups regarding postoperative bleeding and the need for blood transfusion.

Conclusions: Tranexamic acid was effective in reducing bleeding during the operation, as demonstrated in other studies. The correlation between its use and the reduction in the need for blood transfusion is multifactorial and could not be established in this study. We believe that tranexamic acid may be a useful resource and that it deserves greater attention in randomized double-blind prospective series, with proper control over variables that directly influence blood loss.

© 2014 Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A correção cirúrgica da escoliose envolve importante perda sanguínea de origem multifatorial. A duração do procedimento cirúrgico, a gravidade e o tipo da deformidade, a técnica usada, a pressão arterial média peroperatória e as estratégias de hemostasia estão entre as variáveis que interferem diretamente no sangramento.¹⁻⁶

Nesse cenário, a necessidade de hemotransfusões é uma realidade que preocupa os cirurgiões e atrai a atenção de pesquisadores. O uso do sangue alogênico com o objetivo de manter a perfusão tecidual e prevenir lesões de órgãos-alvo em pacientes com perdas sanguíneas vultosas não é isento de riscos. A transmissão de doenças virais, reações imunológicas e o decréscimo dos fatores de coagulação são complicações conhecidas da hemotransfusão.^{1,2,4}

Diante dessa realidade, diversas estratégias já foram propostas na tentativa de diminuir a dependência do sangue alogênico em cirurgias de grande porte, dentre elas o armazenamento de sangue autólogo pré-operatório, a hemodiluição normovolêmica, a anestesia hipotensiva, o uso da máquina de recuperação celular e o uso de drogas com propriedades antifibrinolíticas, como a aprotinina, o ácido épsilon-aminocaproico e o ácido tranexâmico (ATX).⁶⁻¹⁰

O ATX é uma droga antifibrinolítica sintética cujo efeito resulta da formação de um complexo reversível com o plasminogênio e a plasmina, inibe a fibrinólise e previne a lise do coágulo de fibrina, além de atuar também no bloqueio parcial da agregação plaquetária induzida pela plasmina.^{11,12} Pelo

seu baixo custo e por seus efeitos colaterais pequenos, pesquisas em diferentes partes do mundo vêm sendo feitas na tentativa de avaliar sua eficácia no controle do sangramento peroperatório em cirurgias de grande porte.^{2,7-12}

Em nosso Instituto o ATX vem sendo recentemente usado em cirurgias de escoliose idiopática. Os cirurgiões apostam na sua eficácia em reduzir o sangramento decorrente do ato cirúrgico, esperam um menor risco para o paciente e, consequentemente, uma necessidade menor de hemotransfusões.

O objetivo deste estudo foi documentar a influência do ATX no sangramento inerente às cirurgias de escoliose idiopática com instrumentação posterior e verificar se a redução esperada no sangramento foi capaz de diminuir a necessidade de hemotransfusão.

Métodos

Perfil da amostra

Trata-se de um estudo coorte retrospectivo com 40 pacientes, operados para a correção de escoliose idiopática, de dezembro de 2012 a março de 2013. O trabalho obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro onde foi feito (CAAE-15734413.6.0000.5273).

Foram analisados os prontuários de pacientes submetidos à artrodesse por via posterior com seis ou mais níveis artrodesados, cujo sangramento decorrente do ato operatório foi adequadamente documentado. Usamos os critérios de seleção listados na [tabela 1](#).

Tabela 1 – Critérios de seleção da amostra

Critérios de inclusão
Idade entre 10 e 30 anos
Índice de massa corpórea entre os percentis 5 e 95 para a idade
Esvolose idiopática
Artrodesse posterior com fusão de seis ou mais níveis
Critérios de exclusão
Pressão arterial média peroperatória que excedesse 85 mmHg
Esvolose congênita ou sindrômica
Cirurgia prévia da coluna vertebral
Uso da droga em desacordo com o protocolo padronizado

Dados analisados

Foram coletados dos prontuários dados considerados relevantes para as análises estatísticas. Entre esses estão: 1) a idade; 2) o peso do paciente na ocasião da cirurgia; 3) a duração do ato cirúrgico desde a incisão na pele até o seu fechamento; 4) a gravidade da deformidade; 5) o sangramento documentado no prontuário; e 6) o uso da transfusão sanguínea.

O número de níveis artrodesados foi usado como variável para estimar a gravidade das deformidades.

O sangramento peroperatório estimado no estudo foi aquele contabilizado nos aspiradores de sítio cirúrgico durante o ato operatório, acrescido do sangramento absorvido pelas compressas cirúrgicas. Para os cálculos foi considerada a densidade de 1,053 g/mL para o sangue humano e foram descontadas as quantidades de solução salina usadas para irrigação do sítio cirúrgico.

O sangramento pós-operatório também foi considerado e estimado pelo débito dos drenos a vácuo instalados no subcutâneo durante as primeiras 24 horas de pós-operatório.

Técnica cirúrgica

Três equipes participaram das cirurgias dos pacientes selecionados. Basicamente, a técnica cirúrgica envolveu uma incisão cutânea na linha média sobre os processos espinhosos, seguida da dissecação de partes moles até a exposição vertebral. Cuidados de hemostasia foram observados. Liberações ligamentares e facetárias foram feitas para o ganho de mobilidade da coluna vertebral, parafusos pediculares e hastes foram usados para permitir a correção e a estabilização da deformidade. Enxerto autólogo oriundo dos processos espinhosos e crista ilíaca foram usados para permitir a fusão vertebral. Drenos de sucção a vácuo foram posicionados no subcutâneo a fim de permitir drenagem adequada da ferida cirúrgica no pós-operatório.

Uso da droga

Em nosso Instituto seguimos um protocolo no qual o ATX é usado numa dose de ataque de 100 mg/Kg de peso corporal administrada durante os 30 minutos que antecedem a incisão da pele. É respeitada uma dose máxima de 2 g da droga. Após a incisão é mantida uma infusão contínua de 30 mg/Kg/h até o término do procedimento com o fechamento da pele. Esse protocolo já foi usado de forma segura em outros centros.^{2,13}

Tabela 2 – Perfil dos grupos estudados

	Controle	ATX	p-valor
Número de pacientes	19	21	
Idade (anos)	21,6 ± 8,0	18,0 ± 4,4	0,1463
Peso (kg)	51,8 ± 5,9	55,5 ± 6,1	0,0628
Número de níveis fundidos	9,2 ± 2,3	9,4 ± 2,2	0,7624
Tempo cirúrgico (h)	4,3 ± 1,4	4,0 ± 1,2	0,5291

Divisão dos grupos

Entre os 40 pacientes selecionados, 21 receberam o ATX conforme o protocolo de administração (grupo de teste), enquanto os outros 19 foram operados sem o uso da droga (grupo controle).

Avaliação das complicações

Os pacientes envolvidos no estudo permaneceram internados por uma média de cinco dias no pós-operatório. Após esse período, iniciaram acompanhamento ambulatorial periódico. Foi feita busca nos prontuários dos pacientes que receberam o ATX com o objetivo de identificar possíveis complicações relacionadas ao uso da droga, especialmente aquelas decorrentes de eventos tromboembólicos, como trombose venosa, embolia pulmonar, oclusões arteriais, insuficiência renal etc.

Análise estatística

Os resultados foram expressos em média ± DP (desvio padrão). Para as comparações, foi usado o teste t de Student ou o de Mann-Whitney, quando apropriado. As correlações entre as variáveis do estudo foram determinadas pelo coeficiente de correlação de Spearman ou Pearson. As variáveis nominais foram avaliadas pelo teste qui-quadrado. Os resultados estatisticamente significativos foram aceitos com $p < 0,05$. As análises estatísticas foram feitas com o programa Stata 11.2 (StataCorp, Texas, USA).

Resultados

Comparação dos grupos teste (ATX) e controle

No universo amostral, os grupos estudados foram equiparáveis e não houve diferença significativa entre idade, peso corporal, número de níveis artrodesados e duração da cirurgia (tabela 2).

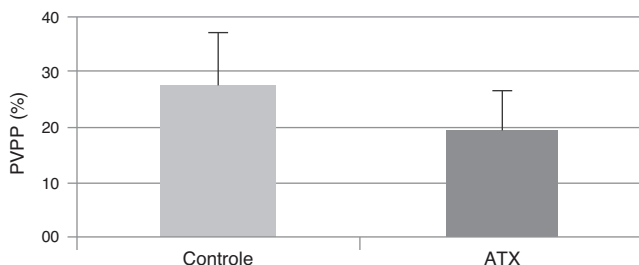
Média de sangramento

A média da perda sanguínea peroperatória entre os pacientes que receberam o ATX foi de $747,6 \pm 265,9$ mL. No grupo controle foi de $996 \pm 342,0$ mL, com uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) (tabela 3).

Com relação ao sangramento pós-operatório, observamos que o grupo controle teve uma média de sangramento 60,7 mL maior do que o grupo dos pacientes que receberam o ATX. Essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 3 – Média de sangramento dos grupos estudados

	Controle	ATX
Perda peroperatória (mL)	996,0 ± 342,0	747,6 ± 265,9
Perda pós-operatória (mL)	410,5 ± 215,2	349,8 ± 268,4
Perda total (mL)	1406,5 ± 372,1	1097,3 ± 323,9

**Figura 1 – Comparativo entre a perda volêmica percentual do grupo controle e do grupo teste.**

Perda volêmica percentual peroperatória (PVPP)

Como a volemia de cada indivíduo é uma variável atrelada diretamente ao peso corporal, estimou-se a perda percentual volêmica peroperatória (PVPP) de cada paciente considerando uma média de 70 mL por kg de peso corporal. Dessa maneira pode-se criar um índice capaz de relacionar o volume de sangue perdido no peroperatório e a volemia total estimada.

Observou-se que a PVPP do grupo ATX (média de 19,4 ± 7%) foi significativamente menor quando comparada com a do grupo controle (média de 27,6 ± 9,4%) ($p = 0,008$) (fig. 1).

Observamos ainda uma correlação linear positiva entre a PVPP e a duração da cirurgia para os dois grupos ($r = 0,369$; $p = 0,0191$).

Relação entre a PVPP e o número de níveis artrodesados (PVPP/NA)

Outra variável importante foi considerada na análise dos resultados: o número de níveis artrodesados. Em geral, os pacientes com curvas mais graves necessitam de procedimentos que englobem um número maior de vértebras. Tal fato reflete diretamente na duração do procedimento cirúrgico e do sangramento peroperatório. Cientes dessa realidade, criamos um índice relacionando à PVPP e ao número de níveis artrodesados (PVPP/NA).

Observamos que o grupo ATX obteve índices PVPP/NA significativamente menores do que o grupo controle ($p = 0,01$) (tabela 4).

Tabela 4 – Perda volêmica percentual peroperatória

	Controle	ATX	p-valor
PVPP (%)	27,6 ± 9,4	19,4 ± 7,0	0,0083
Níveis artrodesados	9,2 ± 2,3	9,4 ± 2,2	0,7624
PVPP/NA	3,2 ± 1,3	2,1 ± 0,6	0,0101

Relação entre a PVPP, o número de níveis artrodesados e o tempo cirúrgico

Considerando que a PVPP guarda relação direta entre o número de níveis artrodesados e o tempo cirúrgico, aplicamos a regressão linear para analisar a relação entre o uso do ATX e o PVPP controlado para o número de níveis artrodesados e o tempo cirúrgico. Verificamos que o uso da droga reduz a perda volêmica percentual em 7,1% ($p = 0,001$).

Necessidade de hemotransusão

No grupo controle, a média de sangue transfundido foi de 176,3 ± 252,6 mL por paciente. No grupo teste foi de 111,1 ± 216,5 mL. A necessidade de transfusão foi de 47,4% no grupo controle e 28,6% no grupo que recebeu a droga, com uma redução da necessidade de transfusão em 18,8%. Com o teste de qui-quadrado não identificamos evidências capazes de relacionar o uso da droga a essa redução para um nível de confiança de 95% ($p = 0,220$).

Complicações decorrentes do uso do ATX

Durante o período de acompanhamento pós-operatório não houve complicações clínicas ou cirúrgicas atribuídas ao uso do ATX.

Discussão

Nossos resultados mostraram que o grupo que usou o ATX teve uma média de sangramento peroperatório menor. Outros trabalhos analisaram essa relação e obtiveram resultados semelhantes.^{2,8-14}

O índice PVPP se aproxima melhor das consequências sistêmicas decorrentes da perda sanguínea do que a análise direta do sangramento em valores absolutos, pois ao relacionar sangramento, volemia e peso corporal fornece dados mais fidedignos acerca do impacto da perda sanguínea sobre a homeostasia dos pacientes. Nossos resultados mostram que o grupo que usou o ATX teve menor PVPP e reproduziu os achados de outra coorte retrospectiva que usou esse mesmo índice.¹³

A perda pós-operatória também foi menor no grupo que usou o ATX, mas essa diferença não foi relevante. Em nosso estudo, alguns fatores podem explicar esses resultados. A meia-vida plasmática da droga é relativamente curta (3,1 horas) e seu efeito não pode ser garantido durante as 24 horas que sucederam ao procedimento cirúrgico. Além disso, as chances de o material efluído no dreno ter sido acrescido de seroma e outros produtos de degradação tecidual não foram levadas em consideração pelos profissionais que fizeram a contabilização nos frascos coletores e pode ter ocorrido viés de aferição. Apenas um estudo demonstrou diferença significativa no sangramento pós-operatório entre grupos que usaram a droga e grupos que usaram placebo.¹⁰

A redução na necessidade de transfusão observada no grupo que usou o ATX não foi significativa para o número de pacientes envolvidos. Apesar de estudos com diferentes desenhos terem obtido resultados semelhantes,^{2,8-11,13-23}

entendemos que o modelo de nossa pesquisa não é o mais adequado para analisar esse desfecho. Além disso, notamos que não houve padronização dos parâmetros adotados pelas equipes cirúrgicas e anestésicas no uso do sangue homólogo ou autólogo. O uso da pressão arterial média (PAM) acima de 85 mmHg como critério de exclusão pode não ter sido suficiente para neutralizar a influência dos níveis tensóricos mais elevados no sangramento peroperatório. Acreditamos que a manutenção da PAM dentro de uma faixa seria mais adequada para controlar o impacto dessa variável sobre a perda sanguínea, como mostram algumas séries publicadas.^{3-5,24-26} As habilidades técnicas de cada cirurgião no controle da hemostasia e da instrumentação pedicular é outra variável relevante que deve ser considerada e pode ter interferido nos resultados entre os grupos, já que três equipes diferentes operaram os pacientes estudados.^{3,26}

Como o risco de complicações inerentes ao uso do sangue homólogo é diretamente proporcional à quantidade de sangue usada,^{27,28} a diminuição da perda sanguínea no grupo que usou o ATX deve ser valorizada. Além disso, a redução na perda sanguínea peroperatória também pode diminuir o risco de morte, mas essa é uma proposição teórica que não foi avaliada em qualquer trabalho.

Os grupos estudados foram estatisticamente semelhantes com relação a faixa etária, peso corporal, duração do ato operatório e gravidade da deformidade, o que diminuiu a interferência dessas variáveis no estudo.³⁻⁵

Metanálises disponíveis ainda não reuniram números capazes de garantir a segurança do ATX para uso conforme o protocolo apresentado.^{25,27} Neste estudo não houve complicações atribuídas ao uso do ATX. O número de complicações observadas na literatura até o momento foi ínfimo e comparável ao placebo,²⁶⁻²⁹ mas a seriedade dos possíveis eventos tromboembólicos torna mandatório o acompanhamento regular desses pacientes.

O protocolo de uso do ATX analisado neste trabalho já foi aplicado por outros autores, teve sua eficácia comparada com o placebo e outras drogas antifibrinolíticas e mostrou resultados promissores em relação a sua eficácia e segurança.^{2,8,14,25,27} Trabalhos que usaram o ATX em doses menores não obtiveram a mesma proporção de redução no sangramento peroperatório.^{20,23}

Conclusão

O uso do ATX é uma opção de baixo custo, eficaz e segura para reduzir o sangramento peroperatório na cirurgia de escoliose com instrumentação posterior. Sua eficácia na redução da necessidade de hemotransfusão é um fenômeno multifatorial que não pôde ser demonstrado neste estudo.

Ensaio clínico prospectivo randomizado, com o devido cegamento das equipes cirúrgica e anestésica, se faz necessário para avaliar o impacto do ATX na necessidade de hemotransfusão e contribuir para a racionalização de protocolos cada vez mais efetivos e seguros no uso dessa droga.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion*. 1997;37(10):1070-4.
2. Dhawale AA, Shah SA, Sponseller PD, Bastrom T, Neiss G, Yorgova P, et al. Are antifibrinolytics helpful in decreasing blood loss and transfusions during spinal fusion surgery in children with cerebral palsy scoliosis? *Spine (Phila PA 1976)*. 2012;37(9):549-55.
3. Guay J, Haig M, Lortie L, Guertin MC, Poitras B. Predicting blood loss in surgery for idiopathic scoliosis. *Can J Anaesth*. 1994;41(9):775-81.
4. Hu SS. Blood loss in adult spinal surgery. *Eur Spine J*. 2004;13(1):3-5.
5. Hur SR, Huizenga BA, Major M. Acute normovolemic hemodilution combined with hypotensive anesthesia and other techniques to avoid homologous transfusion in spinal fusion surgery. *Spine (Phila PA 1976)*. 1992;17(8):867-73.
6. Imbesi S, Nettis E, Minciullo PL, Leo ED, Saija A, Vacca A, et al. Hypersensitivity to tranexamic acid: a wide spectrum of adverse reactions. *Pharm World Sci*. 2010;32(4):416-9.
7. Neilipovitz DT. Tranexamic acid for major spinal surgery. *Eur Spine J*. 2004;13(1):62-5.
8. Yagi M, Machida M, Hasegawa A, Nagoshi N, Lizuka S, Kaneko S, et al. Does the intra-operative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine (Phila PA 1976)*. 2012;37(21):1336-42.
9. Lenke LG, O'Leary PT, Bridwell KH, Sides BA, Koester LA, Blanke KM. Posterior vertebral column resection for severe pediatric deformity. *Spine (Phila PA 1976)*. 2009;34(20):2213-21.
10. Neilipovitz DT, Murto K, Hall L, Barrowman NJ, Splinter WM. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2001;93(1):82-7.
11. Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anesthesiology*. 2005;102(4):727-32.
12. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, Cossolini M, Torri G, Calori G, et al. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(6):2252-7.
13. Shapiro F, Zurakowski D, Sethna NF. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for Duchenne muscular dystrophy scoliosis. *Spine (Phila PA 1976)*. 2007;32(20):2278-83.
14. Pinosky ML, Kennedy DJ, Fishman RL, Reeves ST, Alpert CC, Ecklund J, et al. Tranexamic acid reduces bleeding after cardiopulmonary bypass when compared to epsilon aminocaproic acid and placebo. *J Card Surg*. 1997;12(5):330-8.
15. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001886.
16. Howe C, Paschall C, Panwalkar A, Beal J, Potti A. Predicting blood loss in surgery for idiopathic scoliosis. *Can J Anaesth*. 1994;41(9):775-81.
17. Baldus CR, Bridwell KH, Lenke LG, Okubadejo GO. Can we safely reduce blood loss during lumbar pedicle subtraction osteotomy procedures using tranexamic acid or aprotinin? A comparative study with controls. *Spine (Phila PA 1976)*. 2010;35(2):235-9.
18. Farrokhi MR, Kazemi AP, Eftekharian HR, Akbari K. Efficacy of prophylactic low dose of tranexamic acid in spinal fixation surgery: a randomized clinical trial. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2011;23(4):290-6.

19. Grant JA, Howard J, Luntley J, Harder J, Aleissa S, Parsons D. Perioperative blood transfusion requirements in pediatric scoliosis surgery – The efficacy of tranexamic acid. *J Pediatr Orthop*. 2009;29(3):300–4.
20. Caglar GS, Tasci Y, Kayikcioglu F, Haberal A. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: a prospective randomized double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(2):227–31.
21. Urban MK, Beckman J, Gordon M, Urquhart B, Boachie-Adjei O. The efficacy of antifibrinolytics in the reduction of blood loss during complex adult reconstructive spine surgery. *Spine (Phila PA 1976)*. 2001;26(10):1152–6.
22. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology*. 2006;105(5):1034–46.
23. Verma K, Lonner B, Dean L, Vecchione D, Lafage V. Reduction of mean arterial pressure at incision reduces operative blood loss in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine Deformity*. 2013;1(2):115–22.
24. Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Schumann R, Carr DB. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006883.
25. Nuttall GA, Horlocker TT, Santrach PJ, Oliver WC, Dekutoski MB, Bryant S. Predictors of blood transfusions in spinal instrumentation and fusion surgery. *Spine (Phila PA 1976)*. 2000;25(5):596–601.
26. Gill JB, Chin Y, Levin A, Fang D. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(11):2399–407.
27. Meunier A, Petersson A, Good L, Berlin G. Validation of a haemoglobin dilution method for estimation of blood loss. *Vox Sang*. 2008;95(2):120–4.
28. Karkouti K, Dattilo KM. Perioperative hemostasis and thrombosis. *Can J Anaesth*. 2006;53(12):1260–2.
29. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamel E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine (Phila PA 1976)*. 2008;33(24):2577–80.